

# Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе

И.С. Бакулин, **А.В. Червяков**, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с поражением верхнего и нижнего мотонейронов. Изучение особенностей течения и распространения нейродегенеративного процесса при БАС имеет большое значение, поскольку до настоящего времени эффективные методы лечения заболевания не разработаны. В клинической практике отсутствуют объективные биомаркеры поражения верхнего мотонейрона и экстрамоторных регионов головного мозга, несмотря на очевидные доказательства мультисистемности поражения головного мозга при БАС. В последние годы большую роль в изучении БАС играют методы структурной и функциональной нейровизуализации, такие как МР-морфометрия, диффузионно-тензорная МРТ, МР-спектроскопия, функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др. В обзоре анализируются результаты нейровизуализационных исследований в контексте их применения для диагностики, прогнозирования и мониторинга течения БАС. Для диагностики заболевания наиболее чувствительными и специфичными являются диффузионно-тензорная МРТ, МР-спектроскопия, ПЭТ, комбинация нескольких методов нейровизуализации и их сочетание с транскраниальной магнитной стимуляцией. Диффузионно-тензорная МРТ и МР-спектроскопия могут использоваться для мониторинга и прогнозирования течения заболевания. Обсуждаются основные ограничения и недостатки проведенных исследований, а также возможные перспективы применения нейровизуализации при БАС.*

**Ключевые слова:** боковой амиотрофический склероз, болезнь мотонейрона, нейровизуализация, МРТ, биомаркеры.

**Для цитирования:** И.С. Бакулин, А.В. Червяков, Е.И. Кремнева. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 76–87.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11

## Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis

Ilya S. Bakulin, **Aleksandr V. Chervyakov**, Elena I. Kremneva, Rodion N. Kononov, Mariya N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal progressive central nervous system disorder affecting the upper and lower motor neurons. It is important to study the features of the course and progression of neurodegeneration in ALS, since no effective methods for treating this disease have been developed yet. Despite the clear evidence that brain lesions in ALS are of multisystem nature, there are no objective biomarkers of lesions of the upper motor neuron and the extramotor areas of the brain. Structural and functional neuroimaging, such as MR brain morphometry, diffusion tensor imaging, MR spectroscopy, functional MRI, positron emission tomography (PET), etc., have recently been playing a significant role in studying ALS. The results of neuroimaging studies are analyzed in this review in the context of using them to diagnose, predict, and monitor the course of ALS. Diffusion tensor imaging, MR spectroscopy, PET, combination of several neuroimaging methods and their combination with transcranial magnetic stimulation are the most sensitive and specific techniques to be used to diagnose the disease. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy can be used to monitor and predict the disease course. The main limitations and shortcomings of the performed studies, as well as the possible outlook for using neuroimaging in ALS, are discussed.*

**Keywords:** amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, neuroimaging, MRI, biomarkers.

**For citation:** Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I. et al. [Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 76–87.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11

### Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является фатальным нейродегенеративным заболеванием с преимущественным поражением мотонейронов первичной моторной коры, кортикоспинальных (пирамидных) трактов и мотонейронов передних рогов спинного мозга. Клинически заболевание проявляется неуклонно прогрессирующими

смешанными (спастико-атрофическими) парезами, поражением бульбарной и дыхательной мускулатуры, что в подавляющем большинстве случаев приводит к гибели пациентов через несколько лет после дебюта болезни [1, 2].

Достигнутый в последние годы прогресс в области изучения механизмов развития и распространения патологического процесса при БАС позволяет по-новому взглянуть



**Рис. 1.** Примеры использования нейровизуализации для выявления БАС-подобных синдромов  
**А** – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (режим T2, сагиттальная проекция) у пациента со спастическим нижним парапарезом. Визуализируется очаг компрессионной миелопатии на уровне межпозвоночного диска C5–C6 (стрелка)  
**С** – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (режим T2, сагиттальная проекция) у пациента с верхним вялым атрофическим дистальным парапарезом. Отмечается

уменьшение поперечного размера спинного мозга на уровне C5–C6 позвонков (стрелки)  
**В** – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (режим T2, сагиттальная проекция) того же пациента при максимальном сгибании шеи. Компрессия спинного мозга твердой мозговой оболочкой – МР-признак болезни Хираямы [12]

**Fig. 1.** Examples of using neuroimaging to reveal ALS-like syndromes  
**A** – an MR image of the cervical spine and spinal cord (T2-weighted sagittal view) in a patient with spastic lower extremity paraparesis. A focus of compressive myelopathy is visualized at the level of C5–C6 intervertebral disc (shown with an arrow)  
**B** – an MR image of the cervical spine and spinal cord (T2-weighted sagittal view) in a patient with flaccid atrophic paraparesis of distal upper extremities. The transverse diameter of the spinal cord is reduced at the level of C5–C6 vertebrae (shown with arrows)  
**C** – an MR image of the cervical spine and spinal cord (T2-weighted sagittal view) of the same patient upon maximum flexion of the neck. Spinal cord compression by the dura mater is an MR sign of Hirayama disease [12]

на БАС как заболевание всего мозга в целом, а не только как на болезнь моторной системы. Получены многочисленные доказательства мультисистемности поражения головного мозга при БАС [3]. До 32–50% пациентов с БАС имеют когнитивные и поведенческие нарушения различной степени выраженности, в 19% случаев соответствующие диагностическим критериям лобно-височной деменции [4].

До настоящего времени ранняя диагностика БАС является серьезной проблемой. Полиморфизм клинических проявлений заболевания, особенно в дебюте, гетерогенность клинического течения требуют разработки объективных диагностических и прогностических маркеров [5–7].

Использование современных методов структурной и функциональной визуализации наряду с использованием нейробиологических методик является ведущим подходом к изучению нервной системы при БАС *in vivo* – оценке структурной патологии серого и белого вещества, изменений рецепторного профиля, содержания различных метаболитов, изменений нейронных сетей и коннективности [8–10]. В последние годы возможности нейровизуализационных методов существенно расширились [11] и не ограничиваются только «негативной» диагностикой, т.е. исключением структурной патологии, которая может стать причиной развития БАС-подобных синдромов (рис. 1).

В многочисленных исследованиях с применением методов нейровизуализации у пациентов с БАС были выявлены разнообразные структурные и функциональные изменения как головного, так и спинного мозга [9, 13, 14]. Обычно в эти исследования включались пациенты с достоверным диагнозом, а анализируемые показатели оценивались на уровне групповых различий. В табл. 1 приведены основные изменения, выявляемые при использовании различных методов нейровизуализации, и возможные механизмы их появления. В настоящем обзоре представлены литературные данные о выявляемых при структурной и функциональной нейровизуализации изменениях ЦНС у пациентов с БАС, с акцентом на их диагностическом и прогностическом значении, а также возможной роли в оценке прогрессирования болезни и изучении патофизиологии заболевания.

**Таблица 1.** Основные изменения при нейровизуализации у пациентов с БАС

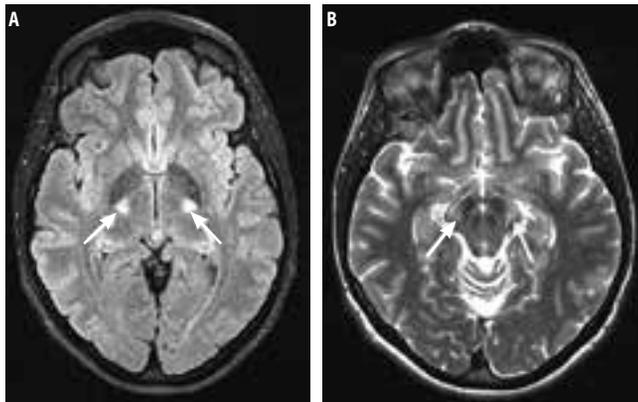
Методика/режим	Характер изменений	Механизмы
МРТ в режимах T2 и FLAIR	гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов	аксональная дегенерация
MP-морфометрия	уменьшение объема серого вещества и кортикальной толщины в первичной моторной коре и экстрамоторных регионах снижение ФА и увеличение средней диффузионности	атрофический процесс аксональная дегенерация,
ДТ-МРТ	кортикоспинальных трактов, волокон мозолистого тела и других проводников головного мозга	активация микроглии, накопления железа и др.
MP-спектроскопия	снижение содержания NAA увеличение содержания MI снижение содержания ГАМК	уменьшение количества и повреждение нейронов активация микроглии дегенерация тормозных ГАМКергических интернейронов
Функциональная МРТ	увеличение активации дополнительной моторной, премоторной и сенсорной коры при выполнении простой двигательной парадигмы выявление регионов с увеличенной эффективной коннективностью при функциональной МРТ покоя	компенсаторная корковая пластичность и/или снижение тормозной нейротрансмиссии
ПЭТ	снижение связывания <sup>11</sup> C-флумазенила снижение связывания <sup>18</sup> F-фтордезоксиглюкозы	дегенерация тормозных ГАМКергических интернейронов дегенеративное поражение
ОФЭКТ	гиперфузия моторной и фронтальной коры	дегенеративное поражение

Примечания: FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ, ФА – фракционная анизотропия; NAA – N-ацетиласпартат; MI – миоинозитол; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

**Table 1. The main changes in neuroimaging in patients with ALS**

Method/mode	Changes	Mechanism
Method/mode MRI, T2 and FLAIR	Corticospinal tract hyperintensity	Axon degeneration
MR-morphometry	Decrease in the volume of gray matter and cortical thickness in the primary motor cortex and extramotor regions	Atrophy
DT-MRI	Decrease FA and increase in the average diffusion of corticospinal tracts, fibers of the corpus callosum and other brain conductors	Axon degeneration, microglia activation, iron accumulation etc.
MR spectroscopy	Decrease NAA Increase MI Decrease GABA	Decrease of number and damage of neurons Microglia activation Degeneration of GABAergic interneurons
Functional MRI	Increase in the activation of additional motor cortex, premotor cortex, sensory cortex during execution of simple motor paradigm Identification of regions with increased effective connectivity in resting state fMRI	Compensatory cortical plasticity and/or decrease in inhibitory neurotransmission
PET	Decrease <sup>11</sup> C-flumazenil binding Decrease <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose binding	Degeneration of GABAergic interneurons Degeneration
SPECT	Hypoperfusion of motor and frontal cortex	Degeneration

Примечания: FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; DT-MPT – диффузионно-тензорная MPT, FA – фракционная анизотропия; NAA – N-ацетиласпартат; MI – миоинозитол; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки с БАС, бульбарная форма. Гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов (стрелки) на уровне заднего бедра внутренней капсулы (А, режим FLAIR) и ножек мозга (В, режим T2)

**Fig. 2.** An MR image of the brain of a female patient with the bulbar form of ALS. Hyperintensity of the corticospinal tracts (shown with arrows) at the level of the posterior limb of internal capsule (A, FLAIR mode) and cerebral peduncles (B, T2-weighted mode)

### Нейровизуализационные диагностические маркеры БАС

В настоящее время не вызывает сомнений, что БАС является гетерогенным с клинической и патогенетической точек зрения заболеванием [15]. Идентифицировано несколько десятков генов, играющих каузативную роль в развитии болезни или модифицирующих ее течение [16]. Наряду с классическими случаями БАС с сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов (вариант Шарко) встречаются случаи изолированного поражения верхнего (первичный боковой склероз) или нижнего (прогрессирующая мышечная атрофия) мотонейрона, а также другие более редкие варианты, например, синдром «свисающих рук» (flail arm syndrome), прогрессирующий бульбарный паралич и др. [17–19]. В 7–10% случаев в дебюте заболевания отсутствуют клинические признаки поражения верхнего мотонейрона, и постановка диагноза может вызывать значительные затруднения [20–22]. Отмеченная выше гетеро-

генность клинической картины заболевания, а также недостаточная чувствительность используемых в настоящее время пересмотренных критериев Эль-Эскориал (2000) являются причиной поздней или ошибочной диагностики заболевания. Диагноз ставится в среднем через 12–16 мес после дебюта, а около 20% пациентов имеют диагностическую категорию «возможный БАС» даже на момент смерти [6]. Одной из важных проблем, ограничивающих возможность ранней диагностики БАС, является отсутствие в современных диагностических критериях инструментальных маркеров поражения верхнего мотонейрона. Предполагается, что в качестве таких диагностически значимых инструментальных методов могут выступать, прежде всего, методы нейровизуализации и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [23, 24].

При проведении стандартной МРТ в режимах T2 и FLAIR (от англ. – fluid-attenuated inversion recovery) у части пациентов с БАС выявляется гиперинтенсивность различных участков кортикоспинальных трактов (рис. 2), однако данный признак не является достаточно чувствительным и специфичным и не может использоваться для диагностики заболевания [23]. Частота выявления гиперинтенсивности кортикоспинальных трактов при БАС не превышает 40%, а специфичность – 70% [25–27]. Необходимо учитывать, что данный признак может встречаться также при других нейродегенеративных заболеваниях, некоторых метаболических расстройствах (например, при печеночной энцефалопатии и дефиците витамина B12), а также при нормальном старении. Наиболее часто при БАС гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов регистрируется на уровне заднего бедра внутренней капсулы, реже – в субкортикальном белом веществе, семиовальных центрах и ножках среднего мозга [23]. В части случаев возможно также появление гипоинтенсивного в режимах T2 и FLAIR сигнала в области первичной моторной коры [28]. Применение современных высокопольных томографов с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл может увеличить частоту выявления гиперинтенсивности кортикоспинальных трактов до 80,0–96,3% на разных уровнях [29]. Однако при этом существенно падает и специфичность данного показателя,

поскольку в контрольной группе здоровых добровольцев данный феномен на уровне заднего бедра внутренней капсулы регистрируется в 68,3% случаев [29].

Более чувствительным и специфичным методом выявления структурных изменений кортикоспинальных трактов при БАС является диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) [9, 10]. Метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе головного мозга [30]. У пациентов с БАС выявлено уменьшение фракционной анизотропии (ФА, скалярная величина, описывающая степень упорядоченности диффузии) кортикоспинальных трактов и других проводящих путей головного мозга, включая белое вещество лобных долей и мозолистое тело; однако в большинстве исследований данные различия регистрировались только на групповом уровне с существенным перекрытием значений ФА в группах пациентов и здоровых добровольцев (см. обзоры [14, 23]). По данным метаанализа исследований с применением ДТ-МРТ при БАС, чувствительность и специфичность этого метода составляют 68% и 73% соответственно [31]. Авторы сделали вывод, что данный метод не может рассматриваться как клинически значимый в диагностике БАС. Диагностическая значимость ДТ-МРТ при БАС может быть увеличена при оценке не только ФА, но и радиальной диффузионности. При таком подходе чувствительность и специфичность метода могут составлять 87,5% и 85,0% соответственно [32], а площадь под кривой (при анализе радиальной диффузионности на уровне ножек мозга) – 80,1% [33]. Интересно отметить, что большей чувствительностью (92%) и специфичностью (88%) при БАС может обладать снижение ФА и увеличение радиальной диффузионности при исследовании мозолистого тела, а не кортикоспинальных трактов [34].

В нескольких крупных исследованиях изучались возможности применения МР-спектроскопии в диагностике БАС. Так, по данным исследования, проведенного R. Kaufmann и соавт. (2004) с включением 160 пациентов, уменьшение отношения содержания N-ацетиласпартата (NAA) к креатину (Cr) в первичной моторной коре при БАС имеет высокую чувствительность (86%), но низкую специфичность (37%) [35]. По данным другой работы, изменение отношения миоинозитола (MI) к NAA обладает чувствительностью 71% и специфичностью 93% [36]. Еще одним потенциально перспективным диагностическим маркером при БАС может быть снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выявленное в нескольких работах с использованием МР-спектроскопии [37, 38].

В исследованиях с применением МР-морфометрии у пациентов с БАС выявлено уменьшение объема и толщины серого вещества в различных регионах мозга [39, 40]. По данным F. Agosta и соавт. (2012), при БАС наблюдается уменьшение кортикальной толщины в первичной моторной коре, префронтальной и вентральной фронтальной коре, островке, поясной извилине, нижней височной, теменной, медиальной и латеральной затылочной коре [41]. Результаты этих исследований свидетельствуют о наличии при БАС распространенного уменьшения толщины коркового слоя, как в моторных, так и в немоторных регионах головного мозга, однако диагностическое значение этих изменений в настоящее время окончательно не известно [9, 23]. Так, по данным метаанализа Z. Chen и L. Ma (2010), чувствительность МР-морфометрии при БАС не превышает 25% [42].

Среди методов функциональной нейровизуализации наибольший интерес с точки зрения диагностики БАС вызывает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ). У пациентов с БАС при проведении данного исследования выявляются зоны гипометаболизма в первичной моторной, премоторной и височной коре, а также зоны гиперметаболизма в стволе и медиальной височной коре [43–46]. По данным двух крупных проспективных исследований, диагностическая точность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при БАС составляет около 93% [45, 46]. В то же время необходимо иметь в виду техническую сложность метода и анализа результатов исследования, а также существенные различия, полученные при обследовании разных групп пациентов.

Учитывая недостаточную чувствительность и специфичность отдельных режимов и протоколов нейровизуализации в диагностике БАС, в нескольких исследованиях изучалась диагностическая значимость комбинации методов. В исследовании, проведенном B.R. Foerster и соавт. (2014), изучалась диагностическая значимость одновременного проведения МР-спектроскопии с оценкой содержания ГАМК в первичной моторной коре и ДТ-МРТ с определением ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы. Было показано, что комбинация этих двух нейровизуализационных методик существенно превосходит по информативности каждый метод в отдельности. Так, если оценка только изменений ФА обладает чувствительностью и специфичностью 86% и 70% соответственно, то при использовании комбинации методов чувствительность и специфичность увеличиваются до 93% и 85% соответственно [47]. В исследовании, проведенном A. Segov и соавт. (2015), использовалась другая комбинация нейровизуализационных методов: стандартная МРТ в режиме T2 с оценкой гипointенсивности прецентральной извилины и МР-спектроскопия с определением уровня NAA. Чувствительность и специфичность составили соответственно 78,6% и 82,1% для комбинации методов, что статистически значимо больше, чем для каждого метода в отдельности [48].

Дальнейшим направлением совершенствования диагностической точности выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС может быть комбинация методов нейровизуализации и ТМС. Так, в одной из работ, проведенных S. Pohl и соавт. (2001), было показано, что использование комбинации МР-спектроскопии и ТМС позволяет выявить изменения в 77% случаев, что статистически значимо больше, чем для каждого метода в отдельности (МР-спектроскопия – 53%, ТМС – 63%) [49]. В исследовании J. Furtula и соавт. (2013) показано увеличение чувствительности выявления поражения верхнего мотонейрона при подозрении на БАС при одновременном учете результатов тройной стимуляции и ДТ-МРТ. Изолированная тройная стимуляция выявляла изменения у 54% пациентов с подозрением на БАС без признаков поражения верхнего мотонейрона, изолированная ДТ-МРТ – у 25%, тогда как комбинация методов – у 74% [50]. Еще более информативной может быть комбинация морфометрии, оценивающей толщину первичной моторной коры, и ТМС парными стимулами, оценивающей нарушения внутрикоровой тормозной нейротрансмиссии: такой подход выявляет изменения в 88% случаев, а при учете толщины височной коры – в 96% случаев. Очевидно, что наиболее перспективным является комбинированный анализ [51].

Следует отметить, что выявление при проведении нейровизуализации поражения верхнего мотонейрона у пациентов с клинически определяемым пирамидным синдромом не дает новой диагностической информации. Более важным является изучение диагностической значимости нейровизуализации при синдроме изолированного поражения нижнего мотонейрона (ПМА), когда дифференциальный диагноз может быть особенно трудным. В такой ситуации чувствительность нейровизуализационных методов существенно уменьшается, составляя, например, не более 25% для ДТ-МРТ [50] и около 60% для МР-спектроскопии [35].

Таким образом, до настоящего времени диагностические возможности методов нейровизуализации при БАС ограничены. Наиболее перспективным представляется комбинация нескольких нейровизуализационных методов, а также их применение совместно с ТМС для комплексной оценки структурных и функциональных изменений. Необходимы дальнейшие исследования для поиска оптимальной комбинации методов, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике БАС.

### Нейровизуализационные маркеры прогрессирования заболевания

Мониторинг и оценка прогрессирования заболевания при БАС до сих пор остаются серьезной проблемой как в рутинной клинической практике, так и при проведении клинических исследований новых методов лечения. Увеличение в последние годы частоты использования при БАС неинвазивной вентилизации легких делает затруднительным использование в качестве первичной конечной точки такого показателя, как выживаемость [52]. Во многих исследованиях в качестве суррогатных конечных точек используются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и пересмотренная Шкала нарушений функций при БАС (ALSFRS-R, от англ. — ALS functional rating scale revised), которые, однако, не обладают достаточной чувствительностью [53]. Предполагается, что открытие новых биомаркеров прогрессирования БАС может позволить оптимизировать на раннем этапе выбор препаратов для их более глубокого изучения, качественнее оценивать эффективность препаратов и уменьшить продолжительность исследований [54].

Наиболее изученным нейровизуализационным маркером прогрессирования нейродегенеративного процесса при БАС является изменение ФА кортикоспинальных трактов, однако в исследованиях с применением этого метода получены противоречивые результаты. Так, в части исследований показано уменьшение данного показателя по мере прогрессирования заболевания при повторной оценке через 6–8 мес [55–57], а также выявлены статистически значимые корреляции с клинически оцениваемым прогрессированием заболевания [56, 58]. По данным других работ, показатель ФА кортикоспинальных трактов остается стабильным [59–62] и не отражает изменений клинической картины [56, 63]. По данным Y. Zhang и соавт. (2011), расчетная мощность ДТ-МРТ в оценке прогрессирования заболевания при БАС составляет 80% при условии включения как минимум 46 пациентов [64]. Большинство продольных исследований с применением ДТ-МРТ включало менее 20 пациентов, что может быть одной из причин значительных различий полученных в них результатов.

Противоречивые данные получены и при оценке изменения кортикальной плотности с применением МР-

морфометрии в динамике. Так, по данным некоторых работ, у пациентов с БАС наблюдается уменьшение толщины церебральной коры в динамике при повторном проведении исследования через 3–12 мес, коррелирующее со скоростью прогрессирования заболевания по данным клинической оценки [59, 65]. В то же время в части исследований получены негативные результаты: не выявлено изменения кортикальной толщины в динамике [39] или связи между ее уменьшением и клиническим прогрессированием [63]. В одном из наиболее крупных исследований показано, что при мониторинге результатов ДТ-МРТ и МР-морфометрии в течение 9 мес можно выявить статистически значимое уменьшение ФА кортикоспинальных трактов и увеличение радиальной диффузионности, в то время как кортикальная толщина прецентральной извилины в течение того же периода наблюдения оставалась неизменной [66].

В исследованиях с применением МР-спектроскопии показано уменьшение у пациентов с БАС по мере прогрессирования заболевания концентрации NAA в первичной моторной коре и уменьшения отношения NAA к холину (Cho) или Cr [67–77]. По данным двух работ, изменения концентрации данных метаболитов статистически значимо коррелирует с клиническим прогрессированием заболевания [68, 72]. МР-спектроскопия позволяет также выявлять изменения содержания нейрометаболитов при применении лекарственных препаратов. Например, показано, что назначение рилузола приводит к увеличению отношения NAA/Cr в первичной моторной и дополнительной моторной коре, которое может быть выявлено уже через сутки после первого применения препарата [73].

Одним из новых подходов к оценке прогрессирования заболевания при БАС и других нейродегенеративных заболеваниях может быть изучение распространения патологического процесса в условиях *in vivo* в соответствии с прионоподобной (prion-like) теорией. Согласно данной теории, прогрессирование патологического процесса при нейродегенеративных заболеваниях может быть связано с трансинаптическим распространением белков с неправильной укладкой от клетки к клетке в соответствии с нейроанатомией и топографией проводящих путей головного мозга [74, 75]. Так, у пациентов с БАС наиболее выраженные структурные и функциональные изменения, по данным ДТ-МРТ и фМРТ покоя, характерны для регионов мозга, имеющих прямую синаптическую связь с первичной моторной корой [76]. Прионоподобные свойства экспериментально доказаны для таких белков, как SOD1, FUS (fused in sarcoma/translocated in liposarcoma protein) и TDP-43 (TAR DNA binding protein-43) [75]. Последний белок привлекает особое внимание, т.к. является основным компонентом убиквитинсодержащих включений, выявляемых у большинства пациентов с БАС [77]. В 2013 г. J. Brettschneider и соавт. на основании изучения локализации TDP-43-содержащих включений в 76 аутопсийных случаях БАС предложили выделять 4 стадии патологического процесса (данная схема сходна с предложенной стадийностью болезни Паркинсона на основании локализации  $\alpha$ -синуклеиновых включений) [78]. Для подтверждения этой модели в условиях *in vivo* J. Kassubeck и соавт. (2015) предложили использовать ДТ-МРТ с анализом структурного повреждения проводящих путей, вовлекающихся в патологический процесс на разных стадиях заболевания [79]. Авторы оценивали ФА пяти «трактов интереса», поражаемых при БАС на разных стадиях: кортикоспинального (стадия 1), кортикорубрального и кортикомостового

(стадия 2), кортикостриарного (стадия 3) и проксимальной порции перфорантного (стадия 4). В исследование были включены 111 пациентов с БАС и 74 здоровых добровольца. Результаты исследования в целом подтвердили данные J. Bretschneider и соавт., полученные на аутопсийном материале. Так, наибольшие различия значений ФА между пациентами с БАС и здоровыми были выявлены для кортикоспинального тракта, поражаемого самым первым, тогда как для остальных путей уровень значимости различий уменьшался по мере увеличения стадии заболевания, на которой данный путь вовлекается в патологический процесс. Определенная на основании результатов ДТ-МРТ стадия заболевания (от 1 до 4) статистически значимо коррелировала с клинической оценкой тяжести заболевания по ALSFRS-R и его продолжительностью. Пациенты с более высокой стадией, по данным ДТ-МРТ, имели более грубый неврологический дефицит и большую продолжительность болезни [79].

### Нейровизуализационные прогностические маркеры при БАС

Даже в классических случаях БАС течение заболевания характеризуется выраженной гетерогенностью. Так, при медиане выживаемости 34–41 мес четверть пациентов с БАС живут более 5 лет, а при медиане 10% – более 10 лет [80]. Установлено несколько клинических и лабораторных предикторов неблагоприятного прогноза при БАС, однако прогнозирование скорости прогрессирования заболевания у каждого конкретного пациента остается серьезной проблемой, что требует совершенствования объективных прогностических маркеров [81].

В настоящее время проведены лишь единичные исследования, направленные на поиск прогностических нейровизуализационных маркеров при БАС. Одним из таких маркеров может быть соотношение NAA/Cho в первичной моторной коре, определяемое при МР-спектроскопии. У пациентов с соотношением NAA/Cho в моторной коре больше 2,1 прогноз статистически значимо хуже, чем у пациентов с отношением меньше 2,1, с медианой выживаемости 19,4 и 31,9 мес соответственно [82]. Позже эти данные были подтверждены в исследовании Т. Руга и соавт. (2010) в виде статистически значимой корреляционной связи между соотношением NAA/Cho в моторной коре и тяжестью симптомов заболевания и его прогрессированием при динамическом наблюдении [83].

В двух исследованиях показана также прогностическая значимость ДТ-МРТ. По данным F. Agosta и соавт. (2010), значение ФА кортикоспинальных трактов является независимым и сильным предиктором выживаемости. У пациентов со значением ФА менее 0,56 выживаемость при трехлетнем наблюдении составила 42%, а у пациентов со значением ФА более 0,56 – 90% [84]. По данным R. A. Menke и соавт. (2012), значение ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы менее 0,62 является предиктором более быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза [56].

Прогностическое значение при БАС могут иметь и изменения, выявляемые при проведении функциональной МРТ (фМРТ) с двигательной парадигмой. В нескольких работах у пациентов с БАС показано увеличение объема активации в нижней лобной извилине (поле 6 по Бродману) контралатерального полушария и теменных долях с двух сторон [85], базальных ганглиях, стволе мозга и мозжечке [86], а также в сенсомоторной коре (1, 2 и 4 поля по Бродману),

нижней теменной доле и верхней височной извилине [87] при выполнении простого двигательного задания. По данным A. Roujois и соавт. (2013), увеличение активации контралатеральной теменной коры статистически значимо отрицательно коррелирует со скоростью прогрессирования заболевания при дальнейшем динамическом наблюдении и может рассматриваться в качестве благоприятного прогностического фактора ( $p=0,001$ ) [88]. Предположено, что расширение зон активации при выполнении двигательной задачи у пациентов с БАС носит компенсаторный характер и, возможно, направлено на поддержание двигательной функции в ответ на прогрессирующее дегенеративное поражение корковых мотонейронов. Эти данные согласуются с выявлением у пациентов с БАС гипертонии моторной коры и расширения зон коркового представительства мышц при проведении ТМС-картирования [89, 90]. Данный феномен также может быть связан с поражением тормозных интернейронов, отражая таким образом развитие гипертонии [9]. Его дальнейшее изучение может иметь большое значение как для уточнения роли нейростатических процессов и гипертонии при нейродегенеративном процессе, так и для создания новых методов модуляции возбудимости коры головного мозга.

### Ограничения и перспективы

В последние годы в нескольких обзорных статьях активно обсуждаются ограничения нейровизуализационных исследований нейровизуализации при БАС. A. Chio и соавт. (2014) выделяют следующие основные ограничения: малые размеры выборки больных в большинстве работ (медиана количества пациентов составляет 25 для исследований с применением МРТ и 12 для исследований с применением ПЭТ); недостаточное клиническое описание, ограниченное в большинстве работ только полом, возрастом, формой и продолжительностью заболевания; редкое использование в качестве группы контроля пациентов с БАС-подобными синдромами; малое количество исследований с применением нескольких режимов или протоколов нейровизуализации [9]. По мнению E. Verstraete и B. R. Foerster (2015), основными ограничениями являются проведение только группового анализа в большинстве работ и несоответствие включаемых в исследования групп пациентов их реальному клиническому профилю [24]. В большинство исследований включались пациенты с установленным достоверным диагнозом на стадии генерализованного процесса и продолжительностью заболевания более 1–2 лет. В то же время реальная потребность в уточнении диагноза, как правило, возникает в самом дебюте заболевания (первые 6–12 мес), когда имеются только локальные проявления или клиническая картина нетипична для БАС (например, отсутствуют признаки поражения верхнего мотонейрона). Наиболее перспективным представляется включение мультимодальной нейровизуализации как одного из пунктов диагностического обследования пациентов с «подозрением на БАС», в т.ч. в случаях, когда после завершения всех диагностических мероприятий или после динамического наблюдения может быть установлен альтернативный диагноз. Только в таком случае возможна точная оценка диагностических возможностей нейровизуализационных методов с определением их чувствительности и специфичности.

До настоящего времени возможности некоторых методик нейровизуализации при БАС изучены недостаточно, однако в предварительных исследованиях с их применением получены обнадеживающие результаты. Среди подобных мето-

дик можно выделить МРТ с переносом намагниченности, способную выявлять структурные изменения в белом веществе, когда применение других режимов является малоинформативным. Показано, что с помощью данной методики гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов в режиме T1 SE МТС может быть выявлена у 80% пациентов с БАС со специфичностью, близкой к 100% [27]. Большие перспективы могут быть связаны также с расширением возможностей визуализации спинного мозга при использовании высокопольных томографов и быстрых импульсных последовательностей, дальнейшим изучением дисфункции тормозной нейротрансмиссии (с применением МР-спектроскопии или ПЭТ с <sup>11</sup>C-флумазенилом) и изменений функционирования нейрональных сетей и коннективности [9, 13, 24].

Среди важных и перспективных направлений исследований можно отметить поиск специфических нейровизуализационных маркеров отдельных генетических вариантов БАС и проведение клиничко-генетико-нейровизуализационных сопоставлений. Так, при одном из генетических вариантов БАС, обусловленном мутацией D90A в гене *SOD1*, не выявлено значительного снижения связывания радиофармпрепарата при проведении ПЭТ с <sup>11</sup>C-флумазенилом, что предполагает относительную интактность тормозных интернейронов в неокортексе [91]. Предполагается, что это может быть ключевой причиной более доброкачественного течения заболевания (его продолжительность при наличии данной мутации, как правило, превышает 10 лет). Другой пример – случаи БАС, связанные с экспансией гексанукле-

отидных повторов в гене *C9ORF72*, при которых часто отмечаются когнитивные нарушения. Морфологическим субстратом их развития может быть более выраженная атрофия экстрамоторных участков неокортекса, включая лобные доли, более выраженная у носителей этой мутации, чем у других пациентов [92].

Интересным направлением применения нейровизуализации является поиск наиболее ранних маркеров поражения нервной системы у бессимптомных носителей каузативных мутаций, что может сыграть большую роль в изучении патофизиологии заболевания и разработке подходов к превентивной терапии. Показано, что у бессимптомных носителей мутаций *SOD1* можно выявить снижение ФА кортикоспинальных трактов [93] и уменьшение содержания NAA в спинном мозге [94], а у бессимптомных носителей мутации *C9ORF72* – уменьшение толщины коры в височной, теменной и затылочной долях, а также уменьшение объема левого хвостатого ядра и скорлупы [95]. Интересно отметить, что в последнем случае не было выявлено изменений моторной коры и кортикоспинальных трактов, в связи с чем обнаруженные изменения скорее отражают влияние *C9ORF72* на индивидуальное развитие головного мозга в онтогенезе, чем его роль в нейродегенеративном процессе [95]. Безусловно, необходимы проспективные исследования, направленные на поиск ранних нейровизуализационных предикторов развития нейродегенеративного процесса, сопоставляющие особенности нейровизуализационных изменений со сроками развития и будущим фенотипом заболевания.

Таблица 2. Возможности использования методов нейровизуализации в диагностике, мониторинге и прогнозировании течения БАС

Методика	Диагностика		Прогноз	Мониторинг
	чувствительность	специфичность		
МРТ (T2, FLAIR)	<40%	<70%	–	–
МР-морфометрия	25%	не изучено	–	±
ДТ-МРТ	68%	73%	+	±
МР-спектроскопия	71–86%	37–75%	+	+
МРТ с переносом намагниченности	80%	100%	не изучено	не изучено
Функциональная МРТ	не изучено	не изучено	±	не изучено
ПЭТ	89–95%	≥80%	±	не изучено
ОФЭКТ	29–45%	не изучено	–	не изучено

Примечания: «+» – возможность применения показана в большом количестве исследований; «±» – возможность применения показана в единичных работах или получены противоречивые результаты; «–» – показана неинформативность применения.

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Table 2. The possibility of using methods of neuroimaging in the diagnosis, monitoring and prognosis of ALS duration

Method/mode	Diagnosis		Prognosis	Monitoring
	Sensitivity	Specificity		
MRI, T2 and FLAIR	<40%	<70%	–	–
MR-morphometry	25%	Unstudied	–	±
DT-MRI	68%	73%	+	±
MR spectroscopy	71–86%	37–75%	+	+
MRI with magnetization transfer	80%	100%	Unstudied	Unstudied
Functional MRI	Unstudied	Unstudied	±	Unstudied
PET	89–95%	≥80%	±	Unstudied
SPECT	29–45%	Unstudied	–	Unstudied

Notes: «+» - the possibility of using is shown in a large number of studies; «±» - the possibility of using is shown in single works or contradictory results are obtained; «-» - shows the non-informative application. FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; DT-MRI - diffusion tensor MRI; PET - positron emission tomography; SPECT - single-photon emission computed tomography.

## Заключение

Активное развитие методов нейровизуализации в последние годы позволило значительно расширить представления о патофизиологии БАС, а также вплотную подойти к созданию диагностических и прогностических биомаркеров заболевания и новых объективных методов мониторинга его течения (табл. 2).

В то же время, несмотря на значительное количество проведенных исследований, до настоящего времени не разработан оптимальный алгоритм применения нейровизуализационных методов у пациентов с БАС, и в ру-

тинной клинической практике они используются только для исключения других заболеваний. Дальнейший прогресс в этой области может быть связан с уточнением диагностических и прогностических возможностей уже используемых и новых перспективных методов нейровизуализации на ранних стадиях заболевания, изучением нейровизуализационных биомаркеров отдельных генетических вариантов БАС и проведением клинико-нейровизуализационных сопоставлений, применением мультимодальной структурной и функциональной нейровизуализации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Боковой амиотрофический склероз. Под редакцией И.А. Завалишина. М.: ООО «ИИА «Евразия+», 448 с.
2. Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю. и др. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 420–439.
3. Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (6): 667–73. PMID: 25644224. DOI:10.1136/jnnp-2014-308946.
4. Phukan J., Elamin M., Bede P. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 102–08. PMID: 21836033. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300188.
5. Blasco H., Vourc'h P., Pradat P.F. et al. Further development of biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16 (8): 853–68.
6. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112 (2): 103–5. PMID: 27275785. DOI:10.1080/14737159.2016.1199277.
7. Иллариошкин С.Н., Танащян М.М., Максимова М.Ю. и др. Концепция биомаркеров в клинической неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. В 3-х т./под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. М.: АТМО, 2015; 1: 363–424.
8. Turner M.R., Verstraete E. What does imaging reveal about the pathology of amyotrophic lateral sclerosis? *Curr Neurol Neurosurg Rep*. 2015; 15(7): 45. PMID: 26008817. DOI 10.1007/s11910-015-0569-6.
9. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol*. 2014; 13(12): 1228–40. PMID: 25453462. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70167-X.
10. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 467560. PMID: 24949452. DOI: 10.1155/2014/467560.
11. Пирадов М.А., Танащян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (4): 13–20.
12. Кремнева Е.И., Воробьева А.А., Адарчева Л.С. и др. Предупрежден – значит вооружен: особенности МРТ-исследования при болезни Хираяма. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015; 6 (3): 35–43.
13. Bede P., Hardiman O. Lessons of ALS imaging: Pitfalls and future directions - A critical review. *Neuroimage Clin*. 2014; 4: 436–43. PMID: 24624329. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.02.011.
14. Foerster B.R., Welsh R.C., Feldman E.L. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9 (9): 513–24. PMID: 23917850. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.153.
15. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet*. 2013; 83 (5): 408–16. PMID: 23379621. DOI: 10.1111/cge.12117.
16. Leblond C.S., Kaneb H.M., Dion P.A., Rouleau G.A. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2014; 262: 91–101. PMID: 24780888. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.04.013.
17. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 661–70. PMID: 25311585. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184.
18. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J. Amyotrophic Lateral Sclerosis Regional Variants (Brachial Amyotrophic Diplegia, Leg Amyotrophic Diplegia, and Isolated Bulbar Amyotrophic Lateral Sclerosis). *Neurol Clin*. 2015; 33(4): 775–85. PMID: 26515621. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.003.
19. Beghi E., Chiò A., Couratier P. et al.; Eurals Consortium. The epidemiology

## References

1. Zavalishin I.A. (ed.). [Amyotrophic lateral sclerosis]. Moscow: Evraziya+, 2007. 448 p. (In Russ.).
2. Zakharova M.N., Illarioshkin S.N., Abramycheva N.Yu. et al. [Amyotrophic lateral sclerosis]. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Geht A.B. (eds.) [Neurology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 420–439. (In Russ.).
3. Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (6): 667–73. DOI:10.1136/jnnp-2014-308946. PMID: 25644224.
4. Phukan J., Elamin M., Bede P. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 102–08. PMID: 21836033. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300188.
5. Blasco H., Vourc'h P., Pradat P.F. et al. Further development of biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16 (8): 853–68. PMID: 27275785. DOI: 10.1080/14737159.2016.1199277.
6. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112 (2): 103–5. PMID: 27275785. DOI:10.1080/14737159.2016.1199277.
7. Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. et al. [The concept of biomarkers in clinical neurology: the possibility of early diagnosis and prognosis of individual risk]. In: Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. (eds.) [Neurology of XXI century: Diagnostic, therapeutic and research technologies. Guide for doctors] Moscow, «АТМО», 2015; 3: 363–424. (In Russ.).
8. Turner M.R., Verstraete E. What does imaging reveal about the pathology of amyotrophic lateral sclerosis? *Curr Neurol Neurosurg Rep*. 2015; 15 (7): 45. PMID: 26008817. DOI 10.1007/s11910-015-0569-6.
9. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes // *Lancet Neurol*. 2014; 13 (12): 1228–40. PMID: 25453462. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70167-X.
10. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis // *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 467560. PMID: 24949452. DOI: 10.1155/2014/467560.
11. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V. et al. [State-of-the-art neuroimaging techniques]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015; 9 (4): 13–20. (In Russ.).
12. Kremneva E.I., Vorobyeva A.A., Adarcheva L.S. [Forewarned is forearmed: MRI practical aspects in Hirayama disease]. *Lučevaya diagnostika i terapiya* 2015; 6 (3): 35–43. (In Russ.).
13. Bede P., Hardiman O. Lessons of ALS imaging: Pitfalls and future directions - A critical review. *Neuroimage Clin* 2014; 4: 436–43. PMID: 24624329. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.02.011.
14. Foerster B.R., Welsh R.C., Feldman E.L. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (9): 513–24. PMID: 23917850. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.153.
15. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet* 2013; 83 (5): 408–16. PMID: 23379621. DOI: 10.1111/cge.12117.
16. Leblond C.S., Kaneb H.M., Dion P.A., Rouleau G.A. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262: 91–101. PMID: 24780888. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.04.013.
17. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 661–70. PMID: 25311585. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184.
18. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J. Amyotrophic Lateral Sclerosis Regional Variants (Brachial Amyotrophic Diplegia, Leg Amyotrophic Diplegia, and Isolated Bulbar Amyotrophic Lateral Sclerosis). *Neurol Clin* 2015; 33(4): 775–85. PMID: 26515621. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.003.
19. Beghi E., Chiò A., Couratier P. et al.; Eurals Consortium. The epidemiology

and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2011; 12: 1–10. PMID: 20698807. DOI: 10.3109/17482968.2010.502940.

20. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. 2000. *Arch Neurol*. 57(8); 1171–1176. PMID: 10927797.

21. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (6): 659–62. PMID: 22496581. DOI:m10.1136/jnnp-2012-302315.

22. Бакулин И.С., Червяков А.В., Захарова М.Н. и др. Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона: клиническое наблюдение. *Нервно-мышечные болезни*. 2015. 2: 32–37.

23. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (7): 2643–60. PMID: 27291884. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025.

24. Verstraete E., Foerster B.R. Neuroimaging as a New Diagnostic Modality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015; 12 (2): 403–16. PMID: 25791072. DOI: 10.1007/s13311-015-0347-9.

25. Стучевская Т.Р., Тютин Л.А., Поздняков А.В. и др. Магнитно-резонансная томография головного мозга у пациентов с классическим боковым амиотрофическим склерозом и его атипичными вариантами. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (4): 29–35.

26. Huynh W., Lam A., Vucic S. et al. Corticospinal tract dysfunction and development of amyotrophic lateral sclerosis following electrical injury. *Muscle Nerve* 2010; 42: 288–92. PMID: 20589889. DOI: 10.1002/mus.21681.

27. Rocha A.J., Maia Júnior A.C. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; 70: 532–9. PMID: 22836461.

28. Hecht M.J., Fellner F., Fellner C. Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *J Neurol Sci*. 2002; 199 (1–2): 59–65. PMID: 12084444.

29. Jin J., Hu F., Zhang Q. et al. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016; 367: 177–83. PMID: 27423585. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.005.

30. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008; 2 (1): 32–41.

31. Foerster B.R., Dwamena B.A., Petrou M. et al. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol*. 2013; 20 (9): 1099–106. PMID: 23931423. DOI: 10.1016/j.acra.2013.03.017.

32. Ben Bashat D., Artzi M., Tarrasch R. et al. A potential tool for the diagnosis of ALS based on diffusion tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011; 12 (6): 398–405. DOI: 10.3109/17482968.2011.582646.

33. Schuster C., Elamin M., Hardiman O., Bede P. The segmental diffusivity profile of amyotrophic lateral sclerosis associated white matter degeneration. *Eur J Neurol*. 2016; 23(8): 1361–71. DOI: 10.1111/ene.13038.

34. Filippini N., Douaud G., Mackay C.E. et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010; 75(18): 1645–52. PMID: 21041787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1.

35. Kaufmann P., Pullman S.L., Shungu D.C. et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology*. 2004; 62: 1753–57. PMID: 15159473.

36. Kalra S., Hanstock C.C., Martin W.R. et al. Detection of cerebral degeneration in amyotrophic lateral sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *Arch Neurol*. 2006; 63: 1144–48. PMID: 16908742. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1144.

37. Zhu H., Edden R.A., Ouwerkerk R. et al. High resolution spectroscopic imaging of GABA at 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 2011; 65 (3): 603–609. PMID: 21337399. DOI: 10.1002/mrm.22671.

38. Foerster B.R., Callaghan B.C., Petrou M. et al. Decreased motor cortex gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012; 78 (20): 1596–1600. PMID: 22517106. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b57.

39. Verstraete E., Veldink J.H., Hendrikse J. et al. Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 383–388. PMID: 21965521. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300909.

40. Walhout R., Westeneng H.J., Verstraete E. et al. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86: 288–294. PMID: 25121571. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306839.

41. Agosta F., Valsasina P., Riva N. et al. The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7 (8): 42816. PMID: 22880116. DOI: 10.1371/journal.pone.0042816.

42. Chen Z., Ma L. Grey matter volume changes over the whole brain in amyotrophic lateral sclerosis: a voxel-wise meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 549–554. PMID: 20929296. DOI: 10.3109/17482968.2010.516265.

43. Dalakas M.C., Hatazawa J., Brooks R.A., Di Chiro G. Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 580–86.

and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2011; 12: 1–10. PMID: 20698807. DOI: 10.3109/17482968.2010.502940.

20. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000. 57(8); 1171–1176. PMID: 10927797.

21. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (6): 659–62. PMID: 22496581. DOI:m10.1136/jnnp-2012-302315.

22. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Zakharova M.N. [Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions – case report]. *Nervno-myshechnye bolezni* 2015; 2: 32–37. (In Russ.).

23. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (7): 2643–60. PMID: 27291884. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025.

24. Verstraete E., Foerster B.R. Neuroimaging as a New Diagnostic Modality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015; 12 (2): 403–16. PMID: 25791072. DOI: 10.1007/s13311-015-0347-9.

25. Stuchevskaya T.R., Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V. et al. [Brain magnetic resonance imaging in patients with classical amyotrophic lateral sclerosis and its atypical variants]. *Nevrol zhurn* 2015; 20 (4): 29–35. (In Russ.).

26. Huynh W., Lam A., Vucic S. et al. Corticospinal tract dysfunction and development of amyotrophic lateral sclerosis following electrical injury. *Muscle Nerve* 2010; 42: 288–92. PMID: 20589889. DOI: 10.1002/mus.21681.

27. Rocha A.J., Maia Júnior A.C. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; 70: 532–9. PMID: 22836461.

28. Hecht M.J., Fellner F., Fellner C. Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *J Neurol Sci*. 2002; 199 (1–2): 59–65. PMID: 12084444.

29. Jin J., Hu F., Zhang Q. et al. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis // *J Neurol Sci*. 2016; 367: 177–83. PMID: 27423585. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.005.

30. Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zakharova N.E. et al. [Diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008; 2 (1): 32–41. (In Russ.).

31. Foerster B.R., Dwamena B.A., Petrou M. et al. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol*. 2013; 20 (9): 1099–106. PMID: 23931423. DOI: 10.1016/j.acra.2013.03.017.

32. Ben Bashat D., Artzi M., Tarrasch R. et al. A potential tool for the diagnosis of ALS based on diffusion tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011; 12 (6): 398–405. DOI: 10.3109/17482968.2011.582646.

33. Schuster C., Elamin M., Hardiman O., Bede P. The segmental diffusivity profile of amyotrophic lateral sclerosis associated white matter degeneration. *Eur J Neurol* 2016; 23(8): 1361–71. DOI: 10.1111/ene.13038.

34. Filippini N., Douaud G., Mackay C.E. et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010; 75(18): 1645–52. PMID: 21041787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1.

35. Kaufmann P., Pullman S.L., Shungu D.C. et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology* 2004; 62: 1753–57. PMID: 15159473.

36. Kalra S., Hanstock C.C., Martin W.R. et al. Detection of cerebral degeneration in amyotrophic lateral sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1144–48. PMID: 16908742. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1144.

37. Zhu H., Edden R.A., Ouwerkerk R. et al. High resolution spectroscopic imaging of GABA at 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 2011; 65 (3): 603–609. PMID: 21337399. DOI: 10.1002/mrm.22671.

38. Foerster B.R., Callaghan B.C., Petrou M. et al. Decreased motor cortex gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012; 78 (20): 1596–1600. PMID: 22517106. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b57.

39. Verstraete E., Veldink J.H., Hendrikse J. et al. Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 383–388. PMID: 21965521. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300909.

40. Walhout R., Westeneng H.J., Verstraete E. et al. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 288–294. PMID: 25121571. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306839.

41. Agosta F., Valsasina P., Riva N. et al. The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7 (8): 42816. PMID: 22880116. DOI: 10.1371/journal.pone.0042816.

42. Chen Z., Ma L. Grey matter volume changes over the whole brain in amyotrophic lateral sclerosis: a voxel-wise meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 549–554. PMID: 20929296. DOI: 10.3109/17482968.2010.516265.

43. Dalakas M.C., Hatazawa J., Brooks R.A., Di Chiro G. Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 580–86.

- PMID: 3501273. DOI:10.1002/ana.410220504.
44. Hoffman J.M., Mazziotta J.C., Hawk T.C., Sumida R. Cerebral glucose utilization in motor neuron disease. *Arch Neurol.* 1992; 49: 849–54. PMID: 1524517.
45. Pagani M., Chiò A., Valentini M.C. et al. FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis—functional pattern and diagnostic accuracy. *Neurology* 2014; 83: 1067–74. PMID: 26940764. DOI: 10.2967/jnumed.115.166272.
46. Van Laere K., Vanhee A., Verschuereen J. et al. Value of <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 553–61. PMID: 24615479. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.62.
47. Foerster B.R., Carlos R.C., Dwamena B.A. et al. Multimodal MRI as a diagnostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 107–14. PMID: 25356389. DOI: 10.1002/acn3.30.
48. Cervo A., Coccozza S., Sacca F. et al. The combined use of conventional MRI and MR spectroscopic imaging increases the diagnostic accuracy in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 151–7. PMID: 25466774. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.019.
49. Pohl C., Block W., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *J Neurol Sci.* 2001; 190: 21–27. PMID: 11574102.
50. Furtula J., Johnsen B., Frandsen J. et al. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI. *J Neurol.* 2013; 260 (6): 1535–44. PMID: 23299622. DOI: 10.1007/s00415-012-6824-8.
51. Bae J.S., Ferguson M., Tan R. et al. Dissociation of Structural and Functional Integrity of the Motor System in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Clin Neurol.* 2016; 12 (2): 209–17. PMID: 26932257. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.209.
52. Qureshi M., Schoenfeld D.A., Paliwal Y. et al. The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2009; 10: 324–31. PMID: 19922119. DOI: 10.3109/17482960903009054.
53. Rutkove S.B. Clinical Measures of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2015; 12 (2): 384–93. PMID: 25582382. DOI: 10.1007/s13311-014-0331-9.
54. Mitsumoto H., Brooks B.R., Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol.* 2014; 13 (11): 1127–1138. PMID: 25316019. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70129-2.
55. Keil C., Prell T., Peschel T. et al. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 141. PMID: 23134591. DOI: 10.1186/1471-2202-13-141.
56. Menke R.A., Abraham I., Thiel C.S. et al. Fractional anisotropy in the posterior limb of the internal capsule and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1493–99. PMID: 22910997. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1122.
57. van der Graaff M.M., Sage C.A., Caan M.W. et al. Upper and extramotoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2011; 134: 1211–28. PMID: 21362631. DOI: 10.1093/brain/awr016.
58. Sage C.A., Peeters R.R., Gorner A. et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage.* 2007; 34: 486–99. PMID: 17097892. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.09.025.
59. Kwan J.Y., Meoded A., Danielian L.E. et al. Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2013; 2: 151–60. PMID: 24179768. DOI: 10.1016/j.nicl.2012.12.003.
60. Agosta F., Rocca M.A., Valsasina P. et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80 (1): 53–55. PMID: 18931009. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154252.
61. Blain C.R., Williams V.C., Johnston C. et al. A longitudinal study of diffusion tensor MRI in ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007; 8 (6): 348–55. PMID: 17924235. DOI: 10.1080/17482960701548139.
62. Mitsumoto H., Ulug A.M., Pullman S.L. et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology.* 2007; 68 (17): 1402–10. PMID: 17452585. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260065.57832.87.
63. Senda J., Kato S., Kaga T. et al. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (1): 59–69. PMID: 21271792. DOI: 10.3109/17482968.2010.517850.
64. Zhang Y., Schuff N., Woolley S.C. et al. Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (6): 421–29. PMID: 21745124. DOI: 10.3109/17482968.2011.593036.
65. Agosta F., Gorno-Tempini M.L., Pagani E. et al. Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: a tensor based morphometry study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (3): 168–74. PMID: 19058055. DOI: 10.1080/17482960802603841.
66. Cardenas-Blanco A., Machts J., Acosta-Cabronero J. et al. Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 408–14. PMID: 27104135. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.03.011.
67. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: sub-
- PMID: 3501273. DOI:10.1002/ana.410220504.
44. Hoffman J.M., Mazziotta J.C., Hawk T.C., Sumida R. Cerebral glucose utilization in motor neuron disease. *Arch Neurol.* 1992; 49: 849–54. PMID: 1524517.
45. Pagani M., Chiò A., Valentini M.C. et al. FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis—functional pattern and diagnostic accuracy. *Neurology* 2014; 83: 1067–74. PMID: 26940764. DOI: 10.2967/jnumed.115.166272.
46. Van Laere K., Vanhee A., Verschuereen J. et al. Value of <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 553–61. PMID: 24615479. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.62.
47. Foerster B.R., Carlos R.C., Dwamena B.A. et al. Multimodal MRI as a diagnostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 107–14. PMID: 25356389. DOI: 10.1002/acn3.30.
48. Cervo A., Coccozza S., Sacca F. et al. The combined use of conventional MRI and MR spectroscopic imaging increases the diagnostic accuracy in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 151–7. PMID: 25466774. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.019.
49. Pohl C., Block W., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *J Neurol Sci.* 2001; 190: 21–27. PMID: 11574102.
50. Furtula J., Johnsen B., Frandsen J. et al. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI. *J Neurol.* 2013; 260 (6): 1535–44. PMID: 23299622. DOI: 10.1007/s00415-012-6824-8.
51. Bae J.S., Ferguson M., Tan R. et al. Dissociation of Structural and Functional Integrity of the Motor System in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Clin Neurol.* 2016; 12 (2): 209–17. PMID: 26932257. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.209.
52. Qureshi M., Schoenfeld D.A., Paliwal Y. et al. The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2009; 10: 324–31. PMID: 19922119. DOI: 10.3109/17482960903009054.
53. Rutkove S.B. Clinical Measures of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2015; 12 (2): 384–93. PMID: 25582382. DOI: 10.1007/s13311-014-0331-9.
54. Mitsumoto H., Brooks B.R., Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol.* 2014; 13 (11): 1127–1138. PMID: 25316019. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70129-2.
55. Keil C., Prell T., Peschel T. et al. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 141. PMID: 23134591. DOI: 10.1186/1471-2202-13-141.
56. Menke R.A., Abraham I., Thiel C.S. et al. Fractional anisotropy in the posterior limb of the internal capsule and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1493–99. PMID: 22910997. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1122.
57. van der Graaff M.M., Sage C.A., Caan M.W. et al. Upper and extramotoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2011; 134: 1211–28. PMID: 21362631. DOI: 10.1093/brain/awr016.
58. Sage C.A., Peeters R.R., Gorner A. et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage.* 2007; 34: 486–99. PMID: 17097892. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.09.025.
59. Kwan J.Y., Meoded A., Danielian L.E. et al. Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2013; 2: 151–60. PMID: 24179768. DOI: 10.1016/j.nicl.2012.12.003.
60. Agosta F., Rocca M.A., Valsasina P. et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80 (1): 53–55. PMID: 18931009. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154252.
61. Blain C.R., Williams V.C., Johnston C. et al. A longitudinal study of diffusion tensor MRI in ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007; 8 (6): 348–55. PMID: 17924235. DOI: 10.1080/17482960701548139.
62. Mitsumoto H., Ulug A.M., Pullman S.L. et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology.* 2007; 68 (17): 1402–10. PMID: 17452585. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260065.57832.87.
63. Senda J., Kato S., Kaga T. et al. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (1): 59–69. PMID: 21271792. DOI: 10.3109/17482968.2010.517850.
64. Zhang Y., Schuff N., Woolley S.C. et al. Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (6): 421–29. PMID: 21745124. DOI: 10.3109/17482968.2011.593036.
65. Agosta F., Gorno-Tempini M.L., Pagani E. et al. Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: a tensor based morphometry study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (3): 168–74. PMID: 19058055. DOI: 10.1080/17482960802603841.
66. Cardenas-Blanco A., Machts J., Acosta-Cabronero J. et al. Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 408–14. PMID: 27104135. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.03.011.
67. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: sub-

- group analysis and follow-up measurements. *Arch Neurol.* 1998; 55 (7): 931–36. PMID: 9678310.
68. Pohl C., Block W., Karitzky J., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58 (5): 729–35. PMID: 11346367.
69. Block W., Traber F., Flacke S. et al. In-vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids.* 2002; 23 (1–3): 317–23. PMID: 12373553. DOI: 10.1007/s00726-001-0144-0.
70. Suhy J., Miller R.G., Rule R. et al. Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology.* 2002; 58 (5): 773–79. PMID: 11889242.
71. Rule R.R., Suhy J., Schuff N. et al. Reduced NAA in motor and non-motor brain regions in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional and longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5 (3): 141–49. PMID: 15512902. DOI: 10.1080/14660820410017109.
72. Unrath A., Ludolph A.C., Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol.* 2007; 254 (8): 1099–106. PMID: 17431700. DOI: 10.1007/s00415-006-0495-2.
73. Kalra S., Tai P., Genge A., Arnold D.L. Rapid improvement in cortical neuronal integrity in amyotrophic lateral sclerosis detected by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Neurol.* 2006; 253 (8): 1060–63. PMID: 16609809. DOI: 10.1007/s00415-006-0162-7.
74. Lee S., Kim H.J. Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key? // *Exp Neurobiol.* 2015; 24 (1): 1–7. PMID: 25792864. DOI: 10.5607/en.2015.24.1.1.
75. Grad L.I., Fernando S.M., Cashman N.R. From molecule to molecule and cell to cell: prion-like mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis // *Neurobiol Dis.* 2015; 77: 257–65. PMID: 25701498. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.02.009.
76. Schmidt R., Verstraete E., de Reus M.A. et al. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis // *Hum Brain Mapp.* 2014; 35 (9): 4386–95. PMID: 24604691. DOI: 10.1002/hbm.22481.
77. Лысоговская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н., Захарова М.Н. Роль метаболизма РНК в патогенезе бокового амиотрофического склероза. *Нейрохимия.* 2012(3); 247–252.
78. Brettschneider J., Del Tredici K., Toledo J.B. et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013; 74(1): 20–38. PMID: 23686809. DOI: 10.1002/ana.23937.
79. Kassubek J., Muller H.P., Del Tredici K. et al. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain.* 2014; 137 (Pt 6): 1733–1740. PMID: 24736303. DOI: 10.1093/brain/awu090.
80. Pupillo E., Messina P., Logroscino G. et al. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 287–97. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
81. Chiò A., Logroscino G., Hardiman O. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (5–6): 310–23. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
82. Kalra S., Vitale A., Cashman N.R. et al. Cerebral degeneration predicts survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (11): 1253–5. PMID: 16835288. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090696.
83. Pyra T., Hui B., Hanstock C. et al. Combined structural and neurochemical evaluation of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11 (1–2): 157–65. PMID: 19242831. DOI: 10.3109/17482960902756473.
84. Agosta F., Pagani E., Petrolini M. et al. MRI predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010; 32: 1490–96. PMID: 21044177. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07445.x.
85. Konrad C., Henningsen H., Bremer J. et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res.* 2002; 143 (1): 51–6. PMID: 11907690. DOI: 10.1007/s00221-001-0981-9.
86. Lulé D., Diekmann V., Kassubek J. et al. Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: motor imagery and function. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21 (6): 518–26. PMID: 17476000. DOI: 10.1177/1545968307300698.
87. Stanton B.R., Williams V.C., Leigh P.N. et al. Altered cortical activation during a motor task in ALS. Evidence for involvement of central pathways. *J Neurol.* 2007; 254 (9): 1260–7. PMID: 17385077. DOI: 10.1007/s00415-006-0513-4.
88. Poujois A., Schneider F.C., Faillenot I. et al. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34 (10): 2391–401. DOI: 10.1002/hbm.22070. PMID: 22461315. DOI: 10.1002/hbm.22070.
89. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2015; 51(1): 125–31. PMID: 25049055. DOI: 10.1002/mus.24345.
90. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In book: *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis* (edited by Humberto Foyaca-Sibat). InTech, 2016; 47–72.
- group analysis and follow-up measurements. *Arch Neurol.* 1998; 55 (7): 931–36. PMID: 9678310.
68. Pohl C., Block W., Karitzky J., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58 (5): 729–35. PMID: 11346367.
69. Block W., Traber F., Flacke S. et al. In-vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids.* 2002; 23 (1–3): 317–23. PMID: 12373553. DOI: 10.1007/s00726-001-0144-0.
70. Suhy J., Miller R.G., Rule R. et al. Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology.* 2002; 58 (5): 773–79. PMID: 11889242.
71. Rule R.R., Suhy J., Schuff N. et al. Reduced NAA in motor and non-motor brain regions in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional and longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5 (3): 141–49. PMID: 15512902. DOI: 10.1080/14660820410017109.
72. Unrath A., Ludolph A.C., Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol.* 2007; 254 (8): 1099–106. PMID: 17431700. DOI: 10.1007/s00415-006-0495-2.
73. Kalra S., Tai P., Genge A., Arnold D.L. Rapid improvement in cortical neuronal integrity in amyotrophic lateral sclerosis detected by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Neurol.* 2006; 253 (8): 1060–63. PMID: 16609809. DOI: 10.1007/s00415-006-0162-7.
74. Lee S., Kim H.J. Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key? // *Exp Neurobiol.* 2015; 24 (1): 1–7. PMID: 25792864. DOI: 10.5607/en.2015.24.1.1.
75. Grad L.I., Fernando S.M., Cashman N.R. From molecule to molecule and cell to cell: prion-like mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2015; 77: 257–65. PMID: 25701498. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.02.009.
76. Schmidt R., Verstraete E., de Reus M.A. et al. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis // *Hum Brain Mapp.* 2014; 35 (9): 4386–95. PMID: 24604691. DOI: 10.1002/hbm.22481.
77. Лысоговская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н., Захарова М.Н. Роль метаболизма РНК в патогенезе бокового амиотрофического склероза. *Нейрохимия.* 2012(3); 247–252.
78. Brettschneider J., Del Tredici K., Toledo J.B. et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013; 74(1): 20–38. PMID: 23686809. DOI: 10.1002/ana.23937.
79. Kassubek J., Muller H.P., Del Tredici K. et al. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain.* 2014; 137 (Pt 6): 1733–1740. PMID: 24736303. DOI: 10.1093/brain/awu090.
80. Pupillo E., Messina P., Logroscino G. et al. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 287–97. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
81. Chiò A., Logroscino G., Hardiman O. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (5–6): 310–23. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
82. Kalra S., Vitale A., Cashman N.R. et al. Cerebral degeneration predicts survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (11): 1253–5. PMID: 16835288. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090696.
83. Pyra T., Hui B., Hanstock C. et al. Combined structural and neurochemical evaluation of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11 (1–2): 157–65. PMID: 19242831. DOI: 10.3109/17482960902756473.
84. Agosta F., Pagani E., Petrolini M. et al. MRI predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010; 32: 1490–96. PMID: 21044177. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07445.x.
85. Konrad C., Henningsen H., Bremer J. et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res.* 2002; 143 (1): 51–6. PMID: 11907690. DOI: 10.1007/s00221-001-0981-9.
86. Lulé D., Diekmann V., Kassubek J. et al. Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: motor imagery and function. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21 (6): 518–26. PMID: 17476000. DOI: 10.1177/1545968307300698.
87. Stanton B.R., Williams V.C., Leigh P.N. et al. Altered cortical activation during a motor task in ALS. Evidence for involvement of central pathways. *J Neurol.* 2007; 254 (9): 1260–7. PMID: 17385077. DOI: 10.1007/s00415-006-0513-4.
88. Poujois A., Schneider F.C., Faillenot I. et al. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34 (10): 2391–401. DOI: 10.1002/hbm.22070. PMID: 22461315. DOI: 10.1002/hbm.22070.
89. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2015; 51(1): 125–31. PMID: 25049055. DOI: 10.1002/mus.24345.
90. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In book: *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis* (edited by Humberto Foyaca-Sibat). InTech, 2016; 47–72.

91. Turner M.R., Hammers A., Al-Chalabi A. et al. Distinct cerebral lesions in sporadic and "D90A" SOD1 ALS: studies with [<sup>11</sup>C]flumazenil PET. *Brain*. 2005;128 (pt 6): 1323–1329. PMID: 15843422. DOI: 10.1093/brain/awh509.
92. Bede P., Bokde A.L., Byrne S. et al. Multiparametric MRI study of ALS stratified for the C9orf72 genotype. *Neurology* 2013; 81: 361–69. PMID: 23771489. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5eee.
93. Ng M.C., Ho J.T., Ho S.L. et al. Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27: 8–13. PMID: 18022844. DOI: 10.1002/jmri.21217.
94. Carew J.D., Nair G., Andersen P.M. et al. Presymptomatic spinal cord neurometabolic findings in SOD1-positive people at risk for familial ALS. *Neurology*. 2011; 77 (14): 1370–5. PMID: 21940617. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318231526a.
95. Walhout R., Schmidt R., Westeneng H.J. et al. Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers // *Neurology*. 2015; 85 (20): 1780–8. PMID: 26497991. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002135.
91. Turner M.R., Hammers A., Al-Chalabi A. et al. Distinct cerebral lesions in sporadic and "D90A" SOD1 ALS: studies with [<sup>11</sup>C]flumazenil PET. *Brain*. 2005; 128 (pt 6): 1323–1329. PMID: 15843422. DOI: 10.1093/brain/awh509.
92. Bede P., Bokde A.L., Byrne S. et al. Multiparametric MRI study of ALS stratified for the C9orf72 genotype. *Neurology* 2013; 81: 361–69. PMID: 23771489. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5eee.
93. Ng M.C., Ho J.T., Ho S.L. et al. Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27: 8–13. PMID: 18022844. DOI: 10.1002/jmri.21217.
94. Carew J.D., Nair G., Andersen P.M. et al. Presymptomatic spinal cord neurometabolic findings in SOD1-positive people at risk for familial ALS. *Neurology*. 2011; 77 (14): 1370–5. PMID: 21940617. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318231526a.
95. Walhout R., Schmidt R., Westeneng H.J. et al. Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers. *Neurology*. 2015; 85 (20): 1780–8. PMID: 26497991. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002135.

**Информация об авторах:** Бакулин Илья Сергеевич – асп., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;  
Кремнева Е.И. – к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Коновалов Р.Н. – к.м.н., ст.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Захарова М.Н. – д.м.н., зав. 6-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Ilya S. Bakulin, PhD student, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;  
Elena I. Kremneva, PhD, Researcher, Department of Radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Rodion N. Kononov, PhD, Senior Fellow, Department of Radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Mariya N. Zakharova, D. Sci (Med.), Prof., Head of the 6th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.